

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 58179496 A

(43) Date of publication of application: 20.10.1983

(51) Int. Cl. C12P 7/26

C07D498/08, C12P 17/06

/(C12P 7/26, C12R 1/465), (C07D498/08, C07D311/00, C07D313/00)

(21) Application number: 57061342

(22) Date of filing: 12.04.1982

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor: SUZUKI TAKASHI

OKADA TOSHIYA

SAWADA HIDEKAZU

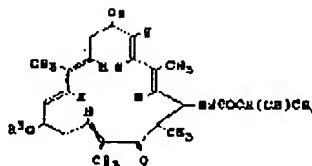
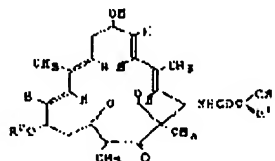
(54) IMPROVED PROCESS FOR PREPARATION OF LANKACIDIN

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare lankacidin useful as an antimicrobial agent, economically, in high yield, by culturing a lankacidin-producing bacterial strain in a medium containing cyclodextrin.

CONSTITUTION: A lankacidin-producing bacterial strain such as *Streptomyces rochei* var. *volubilis* IFO-12507, *Streptomyces griseofuscus* IFO-12870, etc. is cultured in a nutrient medium containing cyclodextrin. The cyclodextrin is α , β or γ -cyclodextrin or their mixture, and its concentration in the medium is preferably usually about 1W150mM. The cultivation is carried out under agitation and aeration for about 2W12 days, and the lankacidin of formula I or formula II accumulated in the cultured product is separated and purified by solvent extraction, column chromatography, etc.



⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—179496

⑤ Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和58年(1983)10月20日
C 12 P 7/26		6760—4 B	
C 07 D 498/08		7252—4 C	発明の数 1
C 12 P 17/06		7258—4 B	審査請求 未請求
//(C 12 P 7/26		—	
C 12 R 1/465)		6760—4 B	
(C 07 D 498/08		—	
311/00		7169—4 C	
313/00)		7169—4 C	

(全 7 頁)

⑭ ランカシジンの改良製造法

枚方市藤阪北町11番4号

⑮ 特 願 昭57—61342

⑯ 発 明 者 沢田秀和

⑮ 出 願 昭57(1982)4月12日

寝屋川市大字高宮532番地の1

⑯ 発 明 者 鈴木節士

⑰ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

高槻市大和1丁目8番11号

大阪市東区道修町2丁目27番地

⑯ 発 明 者 岡田倬也

⑰ 代 理 人 弁理士 松居祥二

明 細 書

1. 発明の名称

ランカシジンの改良製造法

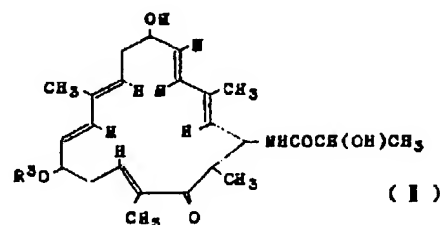
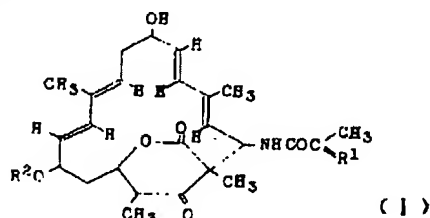
2. 特許請求の範囲

ランカシジン生産菌の培養によりランカシジンを製造する方法において、培地中にシクロデキストリンを存在せしめることを特徴とするランカシジンの改良製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、ランカシジンの改良製造法に関する。

ランカシジン (Lankacidins) は、微生物により産生される一般式 (I) または (II) の構造を有する抗生物質ならびに抗生物質ランカシジン K および L の誘導体、抗生物質 T-2636 群を構成する。



ランカシジンとして、ランカシジン A (I) ;

$R^1: -O, R^2: COCH_3$), ランカシジン C (I) ;

$R^1: -O, R^2: H$), ランカシジノール A (I) ;

$R^1: <\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}, R^2: COCH_3$), ランカシジノール (I) ;

$R^1: <\begin{smallmatrix} H \\ OH \end{smallmatrix}, R^2: H$), ランカサイクリノール (I) ;

$R^1: H, R^2: H$), ランカサイクリノール A (I) ;

$R^1: COCH_3$) など、さらに構造未決定のランカシジン K および L などが知られている。

これらの抗生物質の構造や物理化学的、生物学的性質についても明らかにされている (ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス, 第24巻, 1頁 (1971年); 同誌, 第26巻, 647頁 (1973年); ケミカル・ファーマセユチカル・ビュレチン, 第22巻, 99頁 (1974年);

同誌、第23巻、2201頁(1975年)参照]。

さらに、ランカレジンEおよび同Lに関する物理化学的ならびに生物学的性質に関しては、特願昭56-150018号明細書に記載されている。

近年、ランカレジンの用途に関する研究が進展し、抗細菌感染症剤としてまた抗腫瘍剤として有効であることが明らかにされた。ことにその毒性がきわめて低いことから、その需要は今後ますます高くなると期待される。

このような事実を背景にして、本発明者らはランカレジンを大量かつ安価に供給しうる方法を確立すべく鋭意研究を重ねた結果、ランカレジンを高収量で得られる方法を確立し、本発明を完成した。

すなわち、本発明はランカレジン生産菌の培養によりランカレジンを製造する方法において、培地中にシクロデキストリンを存在せしめることを特徴とするランカレジンの改良製造法である。

本発明に用いられるランカレジン生産菌として

は、当該微生物質を生産する菌であればいかなるものでもよいが、ストレプトミセス(*Streptomyces* = St.) 属に属する菌が好ましい。

例えば、

ストレプトミセス・ロチエイ・パール・ボルビリス(*St. rochei* var. *vulvabilis*) IFO-12507(ATCC-21250)

ストレプトミセス・グリセオフスキス(*St. griseofuscus*) IFO-12870(ATCC-23916)

ストレプトミセス・ビオラチエオニガー(*St. violaceoniger*) MRR L-2834(IFO-14166)

ストレプトミセス(St.) sp. 6642-GC1(IFO-14172)

などを挙げることができるが、これらの菌は、リスト収載株などいずれも公知の菌である。

なお、ストレプトミセス・ロチエイ・パール・ボルビリスは昭和56年9月1日から通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所(FRI)に

受託番号FERMP-6155として寄託されている。

シクロデキストリンとしては、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンおよび γ -シクロデキストリンなどが挙げられる。これらはそれぞれ単独で用いることができるが、二以上のシクロデキストリン、例えば β -シクロデキストリンと γ -シクロデキストリンを同時に使用することもできる。培地に添加されるシクロデキストリンの濃度は、用いる微生物の発育を抑制しない範囲で適宜選択すればよく、通常1~150 mM、望ましくは2~100 mM、さらに好ましくは4~50 mMの添加が効果的である。培地に添加されるシクロデキストリンは結晶状、粉末状あるいは液状であつても、また菌、でんぷん質などの不純物が混入している試料であつてもよく、それらの添加量は含有されるシクロデキストリンの濃度が前述の範囲になるように選択されればよい。またこれらのシクロデキストリンを培地に含有させる時期としては、培地にランカレジン生産菌を接

植または移植する以前に添加するのがもつとも容易かつ効果的であるが、培養の間に適宜添加することもできる。

本発明の実施にあたり、使用される培地の炭素源としては、たとえばでんぷん、デキストリン、グルコース、マルトース、シユクトロース、ソルビトールのほか、糖蜜、コーンシラップ、水飴など糖類のほか、たとえば酢酸、コハク酸などの有機酸や油類、グリセリンなどの多価アルコールなども用いることができる。窒素源としては、各態のアモニウム塩、硝酸塩や尿素などの有機化合物のほか、酵母エキス、カゼイン、肉エキス、機炭粉、コーン・ステイブ・リカー、大豆粕などの有機天然物なども用いることができる。さらに無機塩類として、たとえば鉄(例、硫酸第1鉄)、マグネシウム(例、硫酸マグネシウム)、マンガン(例、硫酸マンガン)、コバルト(例、硫酸コバルト)、銅(例、硫酸銅)、ナトリウム(例、食塩)、カリウム(例、塩化カリウム)、カルシウム(例、炭酸カルシウム)、亜鉛(例、塩化亜

粉)などの塩類が適宜必要に応じて用いられる。用いる微生物がアミノ酸、ビタミン、核酸塩基などの特定の栄養物を要求する場合にはそれらを適宜添加することができる。

培養は静置培養法、通気攪拌培養法、振盪培養法などが適用されるが、通常、通気攪拌培養法によるのが有利である。培養の温度としては15〜40℃、望ましくは20〜34℃である。また培養地の酸性としては通常pH 4〜9の範囲に保たれることが望ましく、そのためにはたとえば苛性ソーダ、苛性カリまたはアンモニア水、あるいは硫酸、塩酸などの稀釈水溶液をもつて適宜補正しつつ培養したり、炭酸カルシウム、炭酸ソーダなどのアルカリ性塩類などを培養地に添加してもよい。培養時間は、ランカゼンが実質的な量まで生産されるように培養すれば目的を達することができるが、通常2〜12日間で最大の収量を得ることができる。

培養物から目的とするランカゼンを採取するには、微生物の培養物から採取するのに通常使用

される分離手段を適宜適用できる。たとえばランカゼンの中性かつ脂溶性である性質を利用して、たとえば培養液あるいは培養液から、ケトン類(例、アセトン、4-メチル-2-ペンタノン)、エステル類(例、酢酸エチル、プロピオン酸エチル)、炭化水素類(例、ヘキサン、ベンゼン)などの非水溶性溶媒を適宜使用して抽出することができる。さらに該抽出物を酸性水溶液、塩基性水溶液で洗ったのち蒸餾すればランカゼン抗生物質の粗物質が得られる。この粗物質を必要により、前記した各文献記載の方法など公知の方法に従つてシリカゲル、アルミナなどを用いてカラムクロマトグラフィーを行ない精製することができ、さらにランカゼンを構成する前記した各抗生物質に単離、分取することもできる。

さらに、必要により培養液に低級(C₁〜C₅)アルキルカルボン酸(酢酸、プロピオン酸など)のエステル(アルコールエステル、グリコールエステル、グリセリンエステル)を加えることにより、生成したランカゼン抗生物質の14位水酸基を

選択的に対応するエステルにエステル化することができる。

かくして得られるランカゼンは抗細菌性物質、抗真菌性物質、抗腫瘍病毒性抗生物質として用いることができる。

以下に実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例は本発明の範囲をなんら制限するものではない。

実施例1

(1) 可溶性でんぷん1g、生大豆粉2g、炭酸カルシウム1g、大豆油0.1g(百分率、重量/容量)からなる培養地25mlを200ml容のフラスコに分注後滅菌し、これにストレプトミセス・ロチエイ・パール・ボルビリス(*Streptomyces rochei* var. *volubilis*) 170-12507の斜面培養物1白金を接種し、200rpmの回転振盪機上で28℃、24時間培養して種培養液とした。グリセリン10g、アロフロ(商品名、トレーダー・オイル社製)2g、コーン・ステアー・リカー0.5g、ポリペプトン1g、硫酸第

1鉄0.1g、大豆油0.01g(百分率、重量/容量)からなる培養地25mlに第1表に示す濃度になるようにβ-シクロデキストリンを加えたのち、20g苛性ソーダ水溶液を滴下してpHを7.0に調整した。次にこれを20mlずつ200ml容のフラスコに分注後滅菌し、前述の種培養液を1ml移植し、200rpmの回転振盪機上で24℃、96時間培養した。培養液中のランカゼン各成分は公知の方法〔ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオタクス、第24巻、1頁(1971年)〕に従つて定量した。

すなわち、培養液からランカゼンをメチルイソブチルケトンで抽出し、抽出液をTLCプレート(スポットフィルム;東京化成)で展開し(展開溶媒:酢酸エチル:エチルエーテル=1:3)、サルシナ・ルテア(*Sarcina lutea*) PCI-1001を用いてこれに対する阻止円の直径を、標準品のそれと比較する、生物活性法によつた。結果を第1表に示す。

第 1 表

β-シクロデキストリン 添加濃度 (mM)	ランカレジンC (mM)	ランカレジンA (mM)
0	0.40	0.05
1	0.60	0.07
3	1.74	0.19
5	4.00	0.44
7	4.00	0.52
9	4.20	0.53
11	4.60	0.55
30	4.50	0.55
50	4.52	0.55

(2) 上記(1)においてβ-シクロデキストリン9 mM 添加した培地を用いた培養物18を集めて、遠心分離によつて上澄液を得、4-メチル-2-ペンタノン18で抽出し、水洗後減圧濃縮した。濃縮液にn-ヘキサン100 mlを加えると、沈殿物3 gが得られた。得られた粗物質2.5 gをクロロホルム、酢酸エチル(1:1)溶液25 mlに溶かし、シリカゲル(0.05~0.2 mm, メルタ社製)75 gで恒流クロマトグラフィーを行った。

エーテル250 mlを流したのち、さらにエーテル・酢酸エチル(1:1)1 l, 酢酸エチル1 l, 酢酸エチル・アセトン(1:1)1 lの順に流出させると抗腐力の大部分がこの溶液に含まれていた。有効区分を集めて濃縮すると、約1.4 g黄色粉末が得られた。この粗粉末をシリカゲル0.5 mmを担体とする薄層クロマトグラフィー(メルタ社製H F 254)に付すると、ランカレジン群の生物質の各成分に分離された。母液には酢酸エチル・エーテル(1:3)を用いて濃縮後、酢酸エチルで抽出し、水洗後乾燥し、濃縮しておののを再結晶化して、ランカレジンCを40 mg, ランカレジンAを3.5 mg得た。

これらの融点、旋光度(α 1.0, エタノール), 紫外吸収光度係数(227 nm における), 元素分析値は完全に文献(ザ・ジャーナル・オブ・アンティバイオティクス, 第24巻, 13頁(1971年))に記載されている値と一致した。

実施例2

グルコース5%, グリセリン0.5%, ポリペ

プトン1%, 肉エキス0.5%, 生大豆粉1%, 硫酸マグネシウム0.1%, 炭酸カルシウム0.5% (百分率, 重量/容量) からなる培地25 mlを200 ml容のフラスコに分注後第2表に示す濃度になるようにβ-シクロデキストリンを加えたのちこれを滅菌した。次にこの培地に、実施例1で得られたストレプトミセス・ロチエイ・パール・セルピリスIF0-12507の菌培養液を1 ml移殖し、200 rpmの回転速度で24 h, 96時間培養した。培養液中のランカレジン各成分の定量は実施例1と同様な方法に従った。

第 2 表

β-シクロデキストリン 添加濃度 (mM)	ランカレジン C (mM)	ランカレジン A (mM)	ランカサイク リノールA (mM)
0	0.21	0.04	0.13
1	0.32	0.06	0.19
3	1.23	0.16	0.55
5	2.80	0.39	1.40
7	2.85	0.41	1.42
9	2.91	0.41	1.40
11	2.91	0.42	1.39
30	2.89	0.40	1.41
50	2.88	0.40	1.40

実施例3

実施例1(1)で示したものと同一の培地、菌、培養条件下で、そこで用いたβ-シクロデキストリンに換え、第3表に示す各種シクロデキストリンまたはそれらの混合物を表示の濃度で添加して、同様な操作を実施した。各培養物を実施例1(1)と同様に測定し、第3表に示す結果を得た。

第 3 表

添加物および 添加濃度	ランカレジンC 生成濃度 (mM)	ランカレジンA 生成濃度 (mM)
β-シクロデキストリン 1.0 mM	4.40	0.54
α-シクロデキストリン 1.0 mM	0.75	0.08
γ-シクロデキストリン 1.0 mM	3.01	0.36
β-シクロデキストリン 5 mM	4.10	0.49
α-シクロデキストリン 5 mM	4.25	0.51
β-シクロデキストリン 5 mM	3.21	0.40
γ-シクロデキストリン 5 mM	3.02	0.38
α-シクロデキストリン 3 mM		
β-シクロデキストリン 3 mM		
γ-シクロデキストリン 3 mM		
無 添 加	0.40	0.05

実施例4

可溶性でんぷん2.8g, 生南豆豆粉3.0g, 糖蜜0.5g, ポリペプトン0.5g, 炭酸カルシウム0.3g, 塩化ナトリウム0.25g, 硫酸亜鉛0.003g, 硫酸銅0.0007g, 硫酸マンガン0.0007g, 大豆油0.2g (百分率, 重量/容量) からなる培地を35mlずつ200ml容のフラスコに分注後滅菌し, これにストレプトミセス・グリセオフスタス IF0-12870の斜面培養物1白金耳を接種し, 200rpmの回転振盪機上で28℃, 30時間培養をして種培養液とした。上記と同じ組成からなる培地25mlに第4表で示すシクロデキストリンを表示の濃度に加え200ml容のフラスコに分注後滅菌し, 前述の種培養液1mlを移植し, 200rpmの回転振盪機上で24℃, 96時間の培養をした。培養液中のランカレジン各成分を実施例1(1)と同様に測定した。定量結果を第4表に示す。

第4表

添加物および 添加濃度	ランカレジンC (mM)	ランカレジンA (mM)
β -シクロデキストリン 10mM	1.55	0.21
α -シクロデキストリン 10mM	0.31	0.04
γ -シクロデキストリン 10mM	1.10	0.12
β -シクロデキストリン 5mM	1.50	0.19
α -シクロデキストリン 5mM	1.53	0.20
γ -シクロデキストリン 5mM	1.12	0.13
α -シクロデキストリン 3mM	1.11	0.13
β -シクロデキストリン 3mM		
γ -シクロデキストリン 3mM		
無添加	0.13	0.02

実施例5

グルコース3g, プロフロ(商品名, トレーダー・オイル社製)1g, コーン・スタイブ・リカー3.5g, 硫酸マグネシウム0.02g, 硫酸第二カリウム0.1g, 大豆油0.05g, 炭酸カルシウム1.5g (百分率, 重量/容量) か

らなる培地500mlを20g苛性ソーダ水溶液でpH 7.0に調整したのち, 2g容瓶口フラスコに分注し, 滅菌してから滅菌した。これにストレプトミセス・ロチエイ・パール・ボルビリス IF0-12507の斜面培養物を接種したのち, 28℃で24時間往復振盪培養機上で培養した。50g容瓶口フラスコに上記の瓶口フラスコ培養培地と同じ組成の培地30gを調整, 滅菌したのち, 上記瓶口フラスコ培養液500mlを接種し, 通気量1vvm (単位容量当りの毎分の通気容量), 攪拌回転数150rpmで24℃, 24時間培養して種培養液とした。200g容瓶口フラスコにグリセリン10g, プロフロ(商品名, トレーダー・オイル社製)2g, コーン・スタイブ・リカー0.5g, ポリペプトン1g, 硫酸第1鉄0.1g, 大豆油0.01g, β -シクロデキストリン1g (百分率, 重量/容量) からなる培地100gを調整し, 滅菌したのち, 上記種培養液5gを移植し, 通気量1vvm, 攪拌回転数165rpm, 温度24℃で96時間培養した。

かくして得られた培養液60gをとり, これに水20gとハイフロスーパーセル(ジョンズ・マンビル社製)2gを加えて均し, 70gの母液を得た。この母液を一部採取し, 実施例1の方法によりランカレジンを定量すると, ランカレジンCが3.3mM, ランカレジンAが0.2mM母液中に存在することを認めた。母液70gを200g容瓶口フラスコに入れ, これに35gの酢酸エチルを加え, 120rpmの攪拌条件で室温中30分攪拌し, 一部採取して上記の方法でランカレジンを定量すると, ランカレジンCは消滅し, ランカレジンAのみが存在することを認めた。この母液と酢酸エチルの混合液を1時間混合攪拌したのち, 酢酸エチル層を分離しロータリーエバポレーター(内温30℃)により5gに濃縮した。かくして得られた濃縮液をトルエンで平衡したシリカゲル(0.05mm~0.2mm, メルク社製)10gで蒸着クロマトグラフィーを行なった。トルエン30gを流したのち, トルエン酢酸エチル混合液(トルエン:酢酸エチル, 8:2)120gを流し,

1gずつ固分して活性部分を集めた。活性部分をクローリーエバポレーター（内温30℃）により濃縮するとランカレゾニンの結晶が晶出した。これを再過し乾燥すると、ランカレゾニンの結晶が800g得られた。

実施例4

グルコース3g、プロフロ（商品名、トレーダー・オイル社製）1g、コーン・ステイブ・リカー3.5g、硫酸マグネシウム0.02g、硝酸第2カリウム0.1g、炭酸カルシウム1.5g（百分率表示は重量/容量）からなる培地に20g/lの活性ソーダ水溶液を添加することによりpHを6.5に調整した。この培地25mlを200ml容三角フラスコに分注し、稀釈をして滅菌し、これらにストレプトマイセス・ピオラチエオニガーIFO-14166の斜面培養物1白金耳を白金耳を接種し、200rpmの回転振盪槽上で28℃、24時間培養して、これを種培養液とした。グリセリン10g、プロフロ2g、コーン・ステイブ・リカー0.5g、ポリペプトン1g、硫

黄第1鉄0.1g、硫酸銅0.0025g、食塩0.5g（百分率表示、重量/容量）からなる培地に第5表に示す濃度になるようにβ-シクロデキストリンを加えたのち、20g/lの活性ソーダ水溶液を添加することにより、pHを6.0に調整した。つぎにこの培地25mlを200ml容三角フラスコに分注し、1200、20分の条件で滅菌し、前述の種培養液1mlを移植して、200rpmの回転振盪槽上で240、96時間培養した。培養液中のランカレゾニン誘導生物質は実施例1と同様の方法に従って定量し第5表に示す結果が得られた。

第5表

β-シクロデキストリン 添加濃度 (mM)	ランカレゾニンC (mM)	ランカレゾニン (mM)
0	0.40	0.06
2.25	2.55	0.78
4.5	3.78	0.80
9	4.60	1.25
13.5	4.04	2.33
18	4.01	2.66

実施例7

実施例4に示された第5表中のβ-シクロデキストリン9.0mM添加における培養液を10ml採取し、これを常温で2000rpm（回転数/分）の条件で遠心分離した。遠心分離液の上清液を、100ml容の密栓付き三角フラスコに6ml採取し、これに酢酸エチル6mlを加えて、18℃、30分、200rpm（回転数/分）の条件で振盪し、アセチル化反応に供した。50ml容の分液ロートを用いて酢酸エチル部分を分離採取し、実施例1と同様の方法に従ってランカレゾニン誘導生物質を定量して、第6表に示した。

第6表

ランカレゾニン誘導生物質	反応生成物濃度 (mM)
ランカレゾニンA	4.55
ランカサイクリノールA	1.21

実施例5

実施例4と同様の方法で、ストレプトマイセス

ピオラチエオニガーIFO-14166の代りにストレプトマイセス sp. 6642-DC₁ (IFO-14172)を用いて培養した。培養液中のランカレゾニン誘導生物質は実施例1と同様の方法に従って定量し第7表に示す結果が得られた。

第7表

β-シクロデキストリン 添加濃度 (mM)	ランカレゾニンC (mM)	ランカレゾニン (mM)
0	0.39	0.037
2.25	0.68	0.101
4.5	0.79	0.135
9	0.59	0.060
13.5	0.54	0.051
18	0.54	0.050

実施例9

実施例4に示された第7表中のβ-シクロデキストリン4.5mM添加における培養液を10ml採取し、実施例7と同様の条件でアセチル化反応に供し、第8表に示す結果が得られた。

第 3 表

フンカレジン誘導体物質	反応生成物濃度 (mM)
フンカレジン A	0.75
フンカサイタリール A	0.138

昭 62. 6. 30 発行

特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

手 続 補 正 書

昭和 62 年 3 月 30 日

昭和 57 年特許願第 61342 号 (特開 昭 58-179496 号, 昭和 58 年 10 月 20 日 発行 公開特許公報 58-1795 号掲載) については特許法第 17 条の 2 の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 1 (1)

Int. Cl. ' 1	識別記号	庁内整理番号
C12P 7/26		7236-4B
C07D498/08		6664-4C
C12P 17/06		2104-4B
// (C12P 7/26		
C12R 1/465)		
(C07D498/08		
311/00		
313/00)		

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

昭和 57 年特許願第 61342 号

2. 発明の名称

ランカシジンの改良製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区道修町 2 丁目 27 番地

名 称 (293) 武田薬品工業株式会社

代 表 者 梅 本 純 正

4. 代理人

住 所 大阪市淀川区十三本町 2 丁目 17 番 85 号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

氏 名 井 理 士 (8954) 岩 田 弘

東京連絡先(特許法規課)電話 278-2218, 2219

5. 補 正 の 対 象

明細書の発明の詳細な説明の欄

特 許 庁

62. 4. 1

6. 補正の内容

(1) 明細書第 3 頁第 5 行の「150018 号」の

次に「(特開昭 58-52285 号)」を挿入する。

(2) 同書第 10 頁第 2 行の「25 ㎖」を削除する。

(3) 同書第 19 頁第 5 行の「800g」を「80.0g」に訂正する。

(4) 同書第 21 頁第 6 表中の「ランカサイクリノール A」を「ランカシジノール A」に訂正する。

(5) 同書第 23 頁第 8 表中の「ランカサイクリノール A」を「ランカシジノール A」に訂正する。

以 上